

# Enfeksiyondan korunma ve immün sistem

## Immune system and protection from infections

Murat Songu, Hüseyin Katılmış

*Katip Çelebi Üniversitesi, Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kulak Burun Boğaz Hastahkları Kliniği, İzmir*

### Özet

İmmün sistem, bir canlıdaki hastalıklara karşı koruma yapan, patojenleri ve tümör hücrelerini tanıyıp onları yok eden işleyişlerin toplamıdır. İnsan vücudu, bakterilere, virüslere ve diğer yabancı maddelere karşı pek çok farklı mekanizma ile koruma sağlar. Bu koruma fiziksel bariyerleri, kan ve dokulardaki fagositik hücreleri ve kan kaynaklı çeşitli molekülleri içerir. Bu mekanizmalar birbiri ile bağlantılı iki savunma sistemine ayrılabilir: Non-spesifik veya kalıtsal immün sistem ve spesifik ya da edinsel immün sistem. Savunma sisteminin ilk aşaması olan non-spesifik immün sistem, organizmaya ait olan ile yabancı olanı ayırt eder ancak bir patojen tipini diğerinden ayırt etmez. Spesifik immün sistem ise, organizmaya ait olan ile olmayanı ayırt eder ve farklı patojenlere ve yabancı moleküllere spesifik biçimde yanıt verir. Bu yazının temel amacı immün sistemine ait hücreler, moleküller ve dokuları genel olarak ele almak ve vücudu yabancı maddelere karşı korumak için kullanılan normal mekanizmaları tanımlamaktır.

**Anahtar sözcükler:** İmmün sistem, enfeksiyon, hastalık.

### Abstract

Immune system is a sum of all processes which protect a living organism against diseases, also recognize, and destroy pathogens and tumor cells. Human body protects itself against bacteria, viruses, and other foreign substances via very diverse mechanisms. This protection involves physical barriers, fagocytic cells in blood, and tissues, and various molecules of hematologic origin. These mechanisms can be divided into two interdependent defense systems as non-specific or hereditary immune system and specific or acquired immune system. Non-specific immune system which is the first stage of the defense system discriminates between foreign substances and those belonging to the body, but it cannot distinguish between two types of pathogens. However, specific immune system can discern between those belonging or foreign to the organism, and responds specifically to different pathogens, and foreign molecules. The main objective of this paper is in general to deal with cells, molecules, and tissues involving in immune system, and define normal mechanisms used to defend the body against foreign substances.

**Key words:** Immune system, infection, disease.

İmmün sistem, bir canlıdaki hastalıklara karşı koruma yapan, patojenleri ve tümör hücrelerini tanıyıp onları yok eden işleyişlerin toplamıdır. Sistem, vücuda giren veya vücutla temasta bulunan her yabancı maddeyi tarar ve onları, canlının sağlıklı vücut hücrelerinden ve dokularından ayırt eder. Vücutta belli aralıklarla ortaya çıkan anormal hücre ve molekülleri saptayıp bunlara yanıt vermek suretiyle kanser gibi hastalıkların gelişmesine engel olmak da immün sisteminin görevlerindedir.<sup>[1-3]</sup>

İmmün sistemin uygun bir şekilde fonksiyon görmesinde esas olan, immün hücrelerin yabancı bir ajanı tanımasını, amplifikasyonunu ve yabancı ajanlara yanıt vermesini düzenleme yeteneğidir. İmmün sistem bir yabancı pa-

tojeni tanıyıp bir diğerinden ayırt etmeli, aynı zamanda da vücuttaki normal hücreler ile proteinleri bu yabancı moleküllerden ayırmalıdır.

İnsan vücudu, bakterilere, virüslere ve diğer yabancı maddelere karşı pek çok farklı mekanizma ile koruma sağlar. Bu koruma fiziksel bariyerleri, kan ve dokulardaki fagositik hücreleri ve kan kaynaklı çeşitli molekülleri içerir. Bu mekanizmalar birbiri ile bağlantılı iki savunma sistemine ayrılabilir: Non-spesifik veya kalıtsal immün sistem ve spesifik ya da edinsel immün sistem.<sup>[2]</sup>

### Non-spesifik (Kalıtsal) İmmünite

Savunma sisteminin ilk aşaması olan non-spesifik immün sistem, organizmaya ait olan ile yabancı olanı ayırt eder

**İletişim / Correspondence:** Dr. Murat Songu, Katip Çelebi Üniversitesi, Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kulak Burun Boğaz Hastahkları Kliniği, Polat Caddesi 353 Sokak, No:53, 35360, Karabağlar, İzmir.  
songumurat@yahoo.com

**Geliş tarihi / Received:** Ekim / October 18, 2011; **Kabul tarihi / Accepted:** Aralık / December 29, 2011;  
**Online yayın tarihi / Published online:** Kasım / November 1, 2012

Çevrimiçi erişim / Online available at:  
www.jmedupdates.org  
doi:10.2399/jmu.2012001006  
Karekod / QR code:



ancak bir patojen tipini diğerinden ayırt etmez.<sup>[4]</sup> Non-spesifik direnç iki genel savunma hattından meydana gelir. Mikroorganizmalar cildimizin epitel dokusu, solunum yolu, gastrointestinal yol ve ürogenital yollardaki muköz membranlara maruz kaldıklarında ilk direnç hattı ile karşılaşılır.<sup>[5]</sup> Savunmanın ikinci aşaması ise, kimyasal sinyalleri, antimikrobiyal peptidleri, antifagositik ve doğal öldürücü hücreleri ve enflamasyona yanıt ile ilişkili ateşi kapsar.<sup>[6]</sup>

### Spesifik (Edinsel) İmmünite

Spesifik veya edinsel immünite, bireyin yaşam süresi boyunca gelişir; organizmaya ait olan ile olmayı ayırt eder ve farklı patojenlere ve yabancı moleküllere spesifik biçimde yanıt verir. Lenfosit olarak adlandırılan beyaz kan hücreleri spesifik immün savunmada önemli bir yapıtaşdır. Bu hücreler, hücrel immüniteye katkıda bulunan T lenfositlerini ve humoral immüniteye katkıda bulunan B lenfositlerini içerir. Hücrel immünite, antijen taşıyan hücreleri yok etme yeteneğine sahip T<sub>C</sub> hücrelerinin üretilmesini kapsar. Humoral immünite, B hücrelerinin antijen-spesifik aktiviteye sahip immünooglobulinleri salgılayan plazmaya hücrelerine dönüşümü ile karakterizedir.

### Spesifite, Çeşitlik, Hafıza, Kendini Sınırlama ve Kendinden Olanı Tanıma

T ve B lenfositleri tarafından sağlanan spesifik immünitenin 5 önemli özelliği vardır. Bunlar, spesifite, çeşitlilik, hafıza yanıtı, kendini sınırlama ve organizmaya ait olan ile olmayı tanıma olarak sayılabilir. Spesifite, bu hücrelerin belli bir mikroorganizmayı veya yabancı molekülü kesin olarak tanıyabilme özelliğidir. Her lenfosit, spesifik bir antijeni hedefler ve ayrı antijenler arasındaki farklılıkları ayırt eder. Çeşitlilik, vücutta dolaşım halinde olan 5.2x10<sup>12</sup> adet lenfositin, her gün karşılaşılan milyonlarca farklı çeşitteki antijene yanıt verebilme kapasitesidir. Hafıza yanıtı, aynı yabancı antijen ile bir daha karşılaşıldığında bunu hatırlama ve daha yüksek bir immün yanıt verme yeteneğidir. Kendini sınırlama, uyarılmış lenfositlerin patojeni ortadan kaldırmak için yeterli olan süre içinde işlevlerini yerine getirip daha sonra ölmesi ya da işlevsel olarak sessiz olan hafıza hücrelerine dönüşmesi yeteneği anlamına gelir. Kendinden olanı ayırt etme, yabancı antijenlere karşı spesifik olan lenfosit çeşitliliğinin, kişinin kendi hücre ve dokularına karşı reaksiyon geliştirmemesidir.

### Lenfoid Organlar

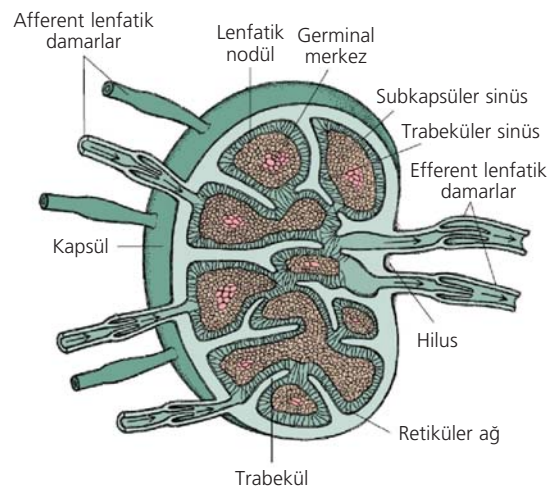
Lenfoid organlar ve dokular vücutta yaygın biçimde dağılmışlardır ve farklı fonksiyonlara sahiptirler.<sup>[3]</sup>

### Timus

Timus, T lenfositlerinin gelişmesini sağlar. Doğum esnasında tam olarak gelişmiş bir organdır ve yaklaşık 15-20 gram ağırlığındadır. İmmün hücrelerin periferik lenfoid dokulara iyice yerleşik olduğu ergenlik çağında, timus gerilemeye başlar ve onun yerini adipoz doku alır. Bununla birlikte, bir kısım timus dokusu yaşlılığa kadar varlığını sürdürür. Prekürsör T (pre-T) hücreleri fonksiyonel ve fenotipik olarak gelişmemiş olarak timusa girerler. Timik hormonlar ve sitokinlerin etkisi altında kademeli olarak farklılaşarak olgun T hücrelerine dönüşürler. T hücreleri çoğalıp olgunlaştıkça, farklı T hücreleri arasında ayırım yapan yüzey işaretçileri olan T hücre reseptörlerini ve kendinden olan ile kendinden olmayı ayırt eden antijenleri edinirler. Timositlerin %95'ten fazlası timus içerisinde ölmektedir. Yalnızca yabancı antijenleri tanıyabilen ve self antijenlere tepki göstermeyen T hücrelerinin olgunlaşmasına izin verilir. Bu sürece timik seleksiyon adı verilir. Olgunlaşmış T hücreleri 2 ila 3 gün içerisinde timusu terk eder ve dolaşım yoluyla periferik lenfoid dokulara girerler.

### Lenf Nodları

Lenf nodları, lenf damarları boyunca yerleşmiş küçük lenf dokusu topluluklarıdır. Her lenf nodu farklı ve kendisine yakın anatomik bir bölgenin lenfini işlemekten geçirir. Aksillada, inguinal bölgede, boyunda, toraks ve abdomende pek çok lenf nodu bulunur. Lenf nodlarının iki fonksiyonu bulunmaktadır: Yabancı materyalin kan dolaşımına girmeden önce lenften uzaklaştırılmasını sağlamak ve immün hücrelerin çoğalması için merkez işlevi görmek. Bir lenf nodu, bir bağ dokusu kapsülü ile çevrelenmiş fasulye biçiminde bir dokudur (Şekil 1). Lenfositler ve makrofajlar, antijenlerin



Şekil 1. Lenf nodunun yapısal özellikleri.

yakalanmasına ve immün hücreler ile karşılıklı etkileşimine izin veren lenf nodu boyunca yavaşça akarlar. Retiküler ağ örgüsü, üzerinde makrofajların antijenleri daha kolay fagosite edebildikleri bir yüzey olarak işlev görür.

### Dalak

Dalak, kandaki antijenleri süzer ve sistemik enfeksiyonlara karşı immün yanıtın önemli bir parçasıdır. Dalak, kırmızı ve beyaz pulpadan oluşur. Kırmızı pulpa arterler tarafından beslenen, yaşlı ve yıpranmış kan hücrelerinin yok edildiği bölgedir. Beyaz pulpa, makrofajlar ve dentritik hücrelerinin nüfuz ettiği, B ve T lenfositlerinin toplandığı alanı kapsar.

### Mukoza İlişkili Lenfoid Dokular

Bu kapsülsüz lenfoid doku toplulukları solunum, sindirim ve ürogenital kanalların iç kısımlarını kaplayan membranların çevresinde yer almaktadır. Vücuda giriş sağlayan bu yollar çok sayı ve çeşitteki mikroorganizma popülasyonuna yanıt vermek için ihtiyaç duyulan immün hücrelerini içerir. Bazı dokularda, lenfositler gevşek kümeler şeklinde bir araya toplanmış olmakla birlikte tonsiller, barsaklardaki Peyer plaklarında ve apendikte belirgin organize yapılar mevcuttur. Bu dokular bir immün yanıt için gerekli hücre komponentlerinin tümünü içermektedir (örn., T hücreleri, B hücreleri, makrofajlar, ve dentritik hücreler). Mukozal katmanlardaki immünite, savunmasız iç organların korunmasına yardımcı olur.

### Antijenler

Antijenler veya immünojenler konakta immün yanıt üretebilen yabancı maddelerdir. Bu yabancı moleküller antikor veya immüno globin olarak adlandırılan reseptörler tarafından tanınırlar. Bakteri, mantar, virüs, protozoa ve parazitleri dışında polen, böcek zehiri ve transplante organlar da antijen olarak tanınabilir.

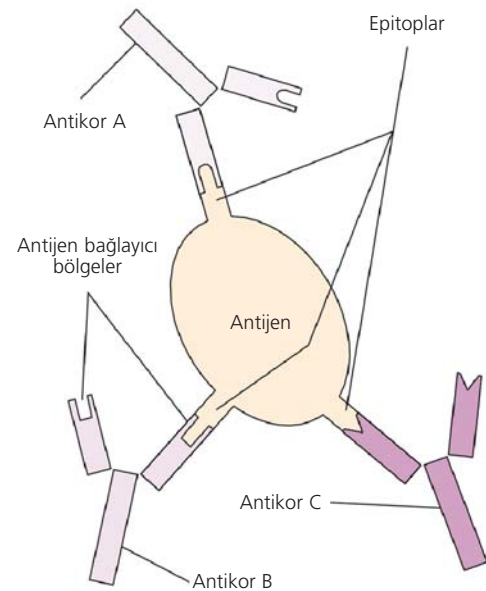
Antijenler üzerinde belirgin biçimde yer alan, immünolojik olarak aktif bölgelere antijenik belirleyici veya epitop adı verilir (Şekil 2). Bir tek antijen birkaç epitop içerebilmekte olup her biri yanıt oluşturacak farklı bir lenfosit klonunu stimüle edebilir. Çok küçük maddeler (molekül kütleleri <10.000 Dalton) genellikle kendi başlarına yeterli bir yanıt uyandıramazlar. Hapten olarak bilinen bu düşük molekül ağırlıklı bileşikler daha büyük protein molekülleriyle birleştiklerinde, antijen olarak işlev görürler. Proteinler, antijenik hapten-taşıyıcı kompleksler oluşturmak üzere haptentler için taşıyıcı moleküller gibi davranırlar. Penisiline karşı ortaya çıkan alerjik yanıt, tıbbi açıdan

önemli bir hapten-taşıyıcı kompleks örneğidir. Penisilin (molekül kütlesi yaklaşık olarak 350 Dalton) kendi başına bir immün yanıt uyandırabilecek kapasitede değildir. Bununla birlikte, penisilin daha büyük bileşikler oluşturmak üzere vücut proteinleriyle birleşebilir ve bazı kişilerde penisilin epitopuna yönelik bir immün yanıt oluşturabilir.

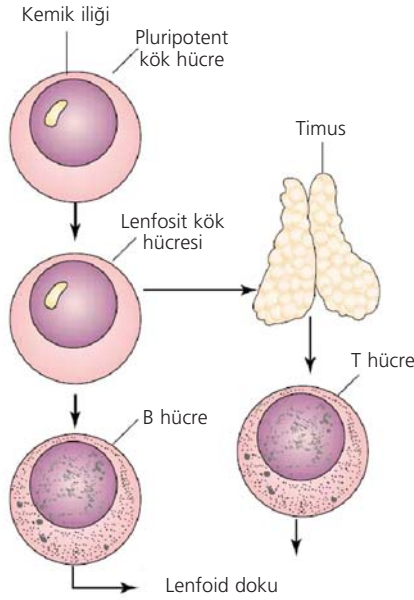
### İmmün Hücreler

Spesifik (edinsel) immün sistemin primer hücreleri lenfositlerdir ancak spesifik immün yanıtların tanınması ve aktivasyonu, aksesuar hücreler olarak adlandırılan ve antijene spesifik olmayan hücrelere bağlıdır. Aksesuar hücreler mononükleer fagositleri, dentritik hücreleri ve diğer özelleşmiş antijen sunan hücreleri kapsar.<sup>[7,8]</sup>

Lenfositler, kan lökositlerinin %25 ila %35'ini temsil ederler ve diğer kan lökositleri gibi kemik iliğindeki kök hücrelerden üretilirler (Şekil 3). Bu farklılaşmamış hücreler lenfoid dokularda toplanmakta ve burada belirgin lenfosit tipleri (B ve T lenfositler) olarak olgunlaşmaktadırlar. Lenfositlerin aktivasyonu, antijen sunan hücreler tarafından antijenin uygun bir şekilde işlenmesine ve T lenfositlere sunulmasına bağlıdır. Antijenin tanınmasından sonra, T ve B lenfositleri hücre klonları oluşturmak üzere bölünürler ki bunlar da antijenleri yok eden efektör hücrelere ve antijen ile gelecekteki karşılaşmalar için ihtiyaç duyulan hafıza hücrelerine farklılaşmaya devam ederler.



**Şekil 2.** Özgül antikorları (A,B,C) tarafından tanınan bir antijende yer alan epitoplar.



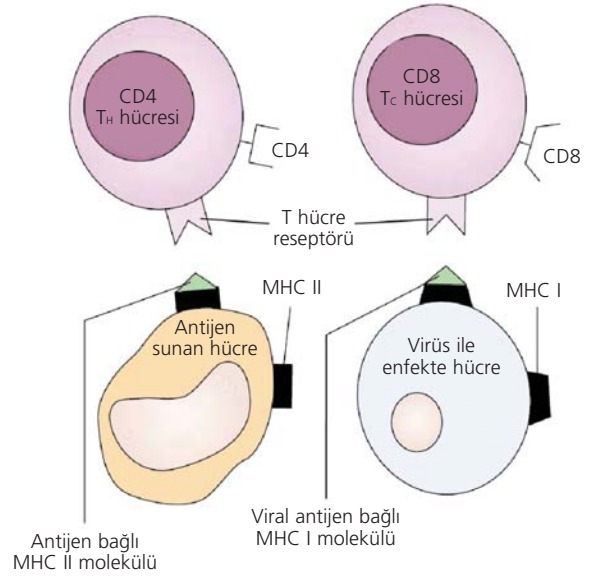
Şekil 3. T ve B hücre farklılaşması.

### Farklılaşma Kümeleri

Olgun T ve B hücreleri farklılaşma kümeleri (*Clusters of Differentiation*, CD) olarak adlandırılan yüzey moleküllerini sergilerler. Bu moleküller fonksiyonel olarak CD4<sup>+</sup> T yardımcı hücreler (TH) ve CD8<sup>+</sup> T sitotoksik hücreler (TC) gibi farklı T-hücre alt gruplarını tanımlama görevini görürler.<sup>[1,9]</sup> Hücrel immünitede, CD4<sup>+</sup> TH hücreleri diğer T ve B hücrelerinin yanıtını artırırken; CD8<sup>+</sup> TC hücreler, virüsle enfekte hücreleri ve tümör hücrelerini öldürür.

### Doku Uygunluk Kompleks Molekülleri

Spesifik immünitenin temel bir özelliği, organizmaya ait olan moleküller ile yabancı antijenler arasında ayırım yapma özelliğidir. Bunun için önemli olan moleküller hücre yüzeyi doku-uygunluk kompleks molekülleri (*Major Histocompatibility Complex Molecules*, MHC) antijenleridir.<sup>[10]</sup> İnsanlarda 6. kromozom üzerinde yakın ilişkili genler tarafından kodlanan bu moleküller ilk kez organ ve doku naklindeki rolleri sayesinde tanımlanmışlardır. MHC molekülleri bakımından özdeş olmayan bireyler arasında hücre transferi yapıldığında, immün sistem güçlü bir immün yanıt vermekte, transfer edilen hücrelerin veya organların reddine yol açmaktadır. MHC molekülleri, doğada karşılaşılmayan bir durum olan organ nakli ile nakledilen dokuları reddetmek üzere programlanmamışlardır.



Şekil 4. CD4 TH ve CD8 Tc hücrelerinin, antijen sunan hücre ve virüsle enfekte olmuş bir hücre ile etkileşimleri.

Organizmaya ait olan ve olmayana tanıma ve hücrelerarası iletişimde rol oynayan MHC molekülleri Sınıf I ve Sınıf II olmak üzere iki gruba ayrılır (Şekil 4). Sınıf I MHC molekülleri, TC lenfositler üzerinde yer alan CD8 moleküllü ve antijen reseptörleri ile etkileşen hücre yüzey glikoproteinleridir. Bunlar, vücutta neredeyse tüm çekirdekli hücreler üzerinde bulunur bu nedenle virüslerin veya kanser hücrelerinde mutasyona uğramış ürünlerin neden olduğu herhangi bir hücre değişikliği için immün sistemi uyarabilme yeteneğine sahiptirler. Virüsle enfekte hücrelerde, viral protein antijenler, Sınıf I MHC molekülleri ile birleşebilir. Virüs çoğaldıkça, yıkıma uğrayan viral proteinlerden kaynaklanan küçük peptidler MHC molekülleri ile kompleks oluşturur ve daha sonra enfekte hücre membranına taşınırlar. Bu antijen-MHC I kompleksi TC hücresiyle iletişime geçerek konağın sağ kalımı için hücrenin yok edilmesi gerektiğini bildirir. Sınıf II MHC molekülleri, başlıca makrofajlar, dentritik hücreler ve B lenfositler gibi antijen sunan hücreler üzerinde bulunurken; TH lenfositleri üzerindeki bir CD4 moleküllü ve bir antijen reseptörü ile iletişime girerler. Sınıf II MHC molekülleri, fago-sitoz işlemi esnasında yutulan ve sindirilen patojenlerden kaynaklanan bir antijen fragmanına bağlanır. Yutulan patojen, sitoplazmik kesecik içinde parçalanır ve patojene ait peptid bileşenler MHC molekülleri ile birleştirilir. TH hücreleri antijen sunan hücrelerin yüzeyindeki bu kompleksleri tanırlar ve aktive olurlar. Bu aktive T hücreleri,

hızlı bir biçimde çoğalırlar ve immün yanıtı patojene doğru yönlendirirler.

Her birey birkaç MHC protein topluluğundan oluşan özgün bir koleksiyona sahiptir ve bir popülasyon içinde çeşitli MHC molekülleri bulunabilir. MHC genlerinin sayısı ve her gen için birkaç alel bulunması olasılığı nedeniyle herhangi iki birey için özdeş olmak, eş yumurta ikizi olmadıkça, neredeyse imkânsızdır. Bu genlerin özgünlüğü immün sistemin organizmaya ait olan ya da yabancı olanı ayırt etmesi için gereklidir. Özgün bir antijen molekülünü bağlayan T ve B lenfositleri reseptörlerinin aksine, her bir MHC proteini geniş bir spektrumdaki antijen peptitlerini bağlayabilir. MHC moleküllerinin antijen sunma sürecine dâhil edilmesi, uygun bir immün yanıtı oluşturmada organizmaya ait olan ile yabancı olanın tanınmasına izin verir.

İnsan MHC proteinleri insan lökosit antijenleri (*Human Leukocyte Antigens*, HLA) olarak adlandırılır çünkü ilk kez beyaz kürelerde saptanmışlardır. Bu moleküller transplant reddinde rol oynadıkları ve immünolojik testlerde saptandıkları için, genellikle antijen olarak adlandırılırlar. İnsan Sınıf I MHC molekülleri HLA-A, HLA-B, HLA-C olmak üzere ve Sınıf II MHC molekülleri HLA-DR, HLA-DP ve HLA-DQ olmak üzere tiplere ayrılırlar (Tablo 1). Ek olarak, çok iyi biçimde tanımlanmamış olsa da Sınıf I ve II MHC genleri de tanımlanmıştır. Bir HLA molekülünü tanımlayan gen lokuslarının her biri, multipl aleller veya değişik genler tarafından doldurulabilir. Örneğin, A lokusu için olası 120 den fazla ve B lokusu için 250 gen mevcuttur. Gen ürünlerinin veya antijenlerin her biri bir sayı ile belirtilir; örneğin HLA-B27.

Sınıf I ve II MHC genleri bir kromozom üzerinde yakın bir şekilde bağlı olduklarından, HLA genlerinin kombinasyonu genellikle haplotip diye adlandırılan bir birim olarak kalıtılır. Her birey anne ve babasından kalıtım yoluyla bir kromozom alır ve bu yüzden iki HLA haplotipine sahiptir. HLA moleküllerinin tanımlanması veya tiplendirilmesi doku ve organ transplantasyonunda, adli tıpta ve babalık değerlendirilmelerinde önemlidir. Doku ve organ transplantasyonunda, HLA tiplerinin uyumu ne kadar yakın olursa, reddetme olasılığı o kadar az olur.

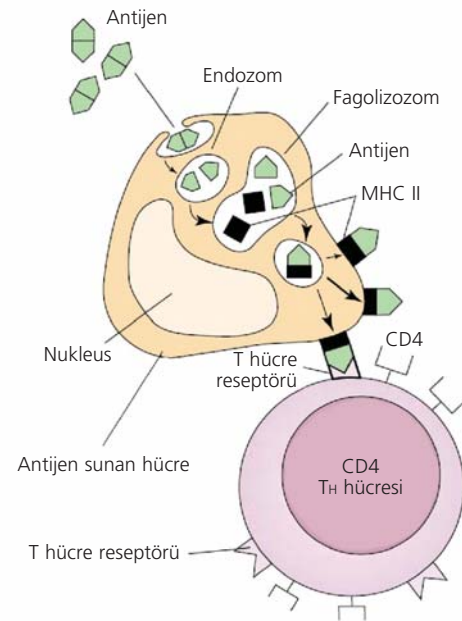
### Monositler, Makrofajlar ve Dentritik Hücreler

Monositler ve doku makrofajları retiküloendotelial sistemin parçası olan mononükleer fagositik sisteme aittirler.<sup>[11]</sup> Mononükleer fagositik sistemin tüm hücreleri kan monositlerini üreten kemik iliğindeki ortak prekürsörlerden meydana gelmektedir. Monositler, çeşitli dokulara göç ederler ve orada makrofajlara olgunlaşırlar. Doku makrofajları bağ dokularında dağılmış halde veya küme halinde organlarda, ör-

**Tablo 1.** MHC I ve MHC II moleküllerinin özellikleri.

	MHC I	MHC II
HLA antijenleri	HLA-A, HLA-B, HLA-C	HLA-DR, HLA-DP, HLA-DQ
Dağılım	Tüm çekirdekli hücreler	İmmün hücreler, antijen sunan hücreler, B hücreleri ve makrofajlar
Fonksiyonlar	CD8+ T <sub>c</sub> hücrelerine işlenmiş antijenleri sunar. Sitolizi virüsle enfekte olmuş hücreler, tümör hücreleri, transplante edilmiş hücreleri içerecek şekilde sınırlar.	CD4+ T <sub>H</sub> hücrelerine işlenmiş antijenleri sunar. İmmün hücreler arası etkili iletişim için gereklidir.

neğin akciğerlerde (alveolar makrofajlar), karaciğerde (Kupffer hücreleri), dalakta, lenf nodlarında, peritonda, merkezi sinir sisteminde (mikroglial hücreler) ve diğer alanlarda bulunurlar. Makrofajlar hem non-spesifik hem de antijen-spesifik immün yanıtlarda önemli fonksiyonlara sahiptirler. Fagositik hücreler olarak, spesifik immünite devreye girinceye kadar enfekte ajanları bünyelerinde tutarak immüniteye katkıda bulunurlar. Ek olarak, konak yanıtının erken safhasında, iltihabi yanıtın artırılması ve spesifik immünite-nin başlaması esnasında işlev görür. Makrofajlar yabancı partikülleri yutmak ve sindirmek için antijen varlığı ile aktive edilirler (Şekil 5). Aktive makrofajlar kompleks antijenleri Sınıf II MHC molekülleri ile birleşebilen peptid fragman-



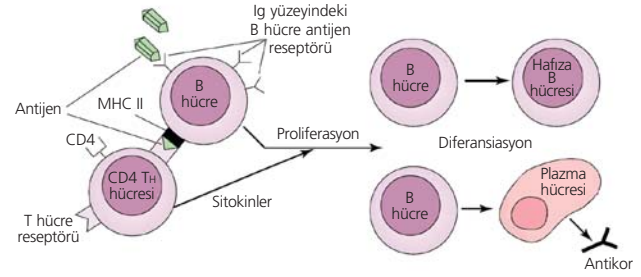
**Şekil 5.** Antijen sunan hücre tarafından antijenin T<sub>H</sub> hücresine sunulması.

larına parçalarlar. Makrofajlar daha sonra bu kompleksleri TH hücrelerine sunar. Makrofajlar aynı zamanda ateş meydana getiren sitokinleri salgırlar ve antijeni tanıyan T ve B lenfositleri hazırlarlar. Vücudun genel çöpçüsü olan makrofajlar, bir dokuya yerleşebilir ya da bir organdan lenfoid dokulara serbestçe göç edebilir. Makrofajlar humoral ve hücrel immün yanıtlarda fagositik hücreler olarak da işlev görebilirler. Antijen-antikor agregatlarını uzaklaştırabilir veya T-hücre sitokinlerinin etkisi altında, virüsle enfekte hücreleri veya tümör hücrelerini yok edebilirler.

Dentritik hücreler, antijenleri T lenfositlerine sunma gibi önemli bir görevi makrofajlar ile paylaşırlar. Bu hücreler, sitoplazmik membranlarının uzun uzantılarıyla Sınıf II MHC moleküllerinden zengin olan geniş bir yüzey sağlarlar ki bu edinsel immün yanıtın başlaması için esastır.<sup>[12]</sup> Dentritik hücreler lenfoid dokularda ve vücudun antijen ile temas ettiği bölgelerde bulunurlar. Bu farklı ortamlarda, dentritik hücreler, makrofajlarda olduğu gibi, özel fonksiyonlar ve görünümler kazanırlar. Langerhans hücreleri deride bulunan özelleşmiş dentritik hücreler iken follüküler dentritik hücreler lenf nodlarında yer alır. Deri dentritik hücreleri ve makrofajları da derinin gecikmiş alerjik kontakt hipersensitivite gibi hücrel immün reaksiyonlarında görev alırlar.

## B Lenfositler

B lenfositleri, yüzeylerinde antijen reseptörü, Sınıf II MHC proteinleri, kompleman reseptörleri ve spesifik CD molekülleri gibi işlev gören immünoglobulinlerin mevcudiyeti ile tanınırlar. B hücrelerinin kemik iliğinde gerçekleşen olgunlaşma süresince, kök hücreleri önce gelişmemiş prekürsör (pre B) hücrelere dönüşür (Şekil 6). Bu hücre daha sonra özgün yüzey reseptörü ve spesifik tipte bir antikora sahip olur (örn., IgM veya IgD). Olgunlaşmış B hücresi kemik iliğini terk eder, dolaşıma katılır ve spesifik bir antijene yanıt vermesi için stimüle edileceği çeşitli periferik lenfoid dokulara göç eder. Yüzey immünoglobulin reseptörlerini tamamlayan antijen ile karşılaşan ve T hücrenden yardım



Şekil 6. B hücre farklılaşması.

alan B hücreleri, kendilerini antikor salgılayan plazma hücrelerine veya B hafıza hücrelerine dönüştüren bir dizi değişikliğe uğrarlar (Şekil 6). Bölünen ve plazma hücrelerine dönüşen aktif B hücresi saniyede binlerce antikor molekülü üretebilir. Antikorlar kan ve lenfe salınarak kendilerine özgü antijenlerini bağlayıp uzaklaştırırlar. Daha uzun ömürlü olan hafıza B hücreleri ise, bir sonraki antijen karşılaşmasına hazırlık olarak periferik dokulara yerleşirler.<sup>[1,10]</sup>

## İmmünoglobulinler

Antikorlar immünoglobulinler olarak adlandırılan bir protein sınıfını oluşturur. İmmünoglobulinler, her biri ayrı işlev gören beş gruba ayrılmıştır: IgG, IgA, IgM, IgD, ve IgE (Tablo 2). İmmünoglobulinler, antijen bağlayan en az iki özdeş bölgeden oluşan karakteristik “Y şekilli” bir yapıya sahiptir (Şekil 7). Her immünoglobulin, iki özdeş hafif (H) zincir ve iki özdeş ağır (A) zincirden oluşur. İmmünoglobulin molekülünün iki çatal ucu antijeni bağlamakta olup Fab (antijen bağlayıcı) fragmanları olarak adlandırılırken molekülün Fc fragmanı olarak adlandırılan kuyruk kısmı immünoglobulinin belli bir grubunun karakteristiği olan biyolojik özellikleri belirler. Ağır ve hafif zincirlerin aminoasit dizilimi, sabit (C) bölgelerini ve değişken (V) bölgelerini gösterir. Sabit bölgeler immünoglobulinin belli bir sınıfına ait antikorlar arasında çok az değişiklik gösteren aminoasit dizilimine sahiptirler.

Tablo 2. MHC I ve MHC II moleküllerinin özellikleri.

IgG	İmmünoglobulinlerin %75'ini oluşturur. Antiviral, antivirüs, antitoksin ve antibakteriyel özellikler gösterir; plasentayı geçen tek immünoglobulindir, yenidoğanın korunmasından sorumludur; kompleman aktivasyonu yapar ve makrofajlara bağlanır.
IgA	İmmünoglobulinlerin %15'ini oluşturur. Tükürük, nazal ve bronşial sekresyonlar, ve anne sütü gibi vücut sekresyonlarındaki temel immünoglobulindir; muköz membranları korur.
IgM	İmmünoglobulinlerin %10'unu oluşturur. ABO kan grubu antijenleri için olduğu gibi doğal antikorları oluşturur; erken immün yanıtlarda önemli yer tutar; kompleman aktivasyonunda yer alır.
IgD	İmmünoglobulinlerin %0.2'sini oluşturur. B lenfositleri üzerinde bulunur ve gelişimleri için gereklidir.
IgE	İmmünoglobulinlerin %0,004'ünü oluşturur. Mast hücrelerine ve bazofillere bağlanır; parazitik enfeksiyonlarda, alerjik reaksiyonlar ve hipersensitivite reaksiyonlarında rol alır.

Sabit bölge immünoğlobulinlerin gruplara (örn., IgM, IgG) ayrılmasını özellikli etkileşimlerine izin verir. Değişken bölgeler molekülün antijen bağlayan bölgelerini içerir. Bu bölgelerin amino asit diziliminde antikordan antikora görülen büyük değişkenlik, değişken bölgenin antijen bağlayan bölge olarak işlev görmesine olanak tanır. Bu bölgedeki özgün amino asit dizilimi, antijeni tamamlayıcı nitelikteki bir bölgeyi belirler, antijenin tanınmasına ve bağlanmasına izin verir. İmmün yanıt süreci boyunca, sınıf değiştirme (örn., IgM den IgG'ye) meydana gelebilir ve B-hücre klonunun aşağıdaki antikör türlerinden birini üretmesine neden olabilir.

IgG (gama globulin), dolaşımdaki immünoğlobulinlerin en fazla bulunanıdır. Vücut sıvılarında mevcuttur ve kolaylıkla dokulara girebilir. IgG, plasentadan geçebilen tek immünoğlobulindir ve anneden fetüse immüniteyi aktarabilir. Bu immünoğlobulin sınıfı bakterilere, toksinlere ve vücut sıvılarındaki virüslere karşı koruma sağlar ve kompleman sistemini aktive eder. IgG'nin dört alt kümesi bulunmaktadır (IgG1, IgG2, IgG3 ve IgG4).

IgA, tükürük, gözyaşı, kolostrum, bronşiyal, gastrointestinal, prostatik ve vajinal sekresyonlarda bulunan salgısal immünoğlobulindir. IgA, virüslerin ve bakterilerin epitelyal hücrelere tutunmasını önler ve mukozada lokal enfeksiyonlara karşı primer savunma olarak görev yapar.

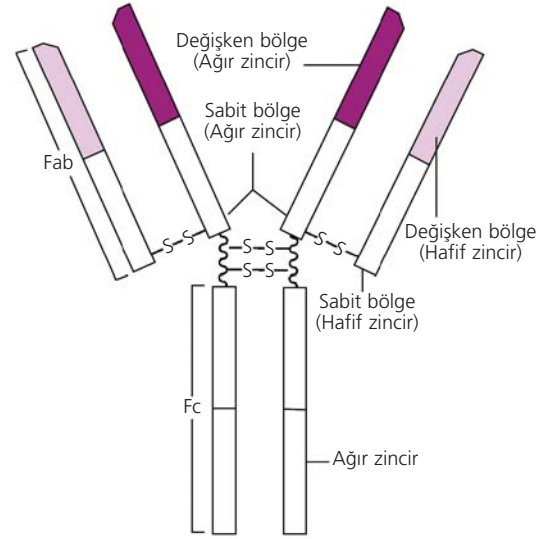
IgM, antijene yanıt olarak dolaşımda ilk beliren immünoğlobulindir ve yenidoğan tarafından üretilen ilk antikördür. İntrauterin dönemde plasentayı geçemez ve maternal immüniteyi fetusa transfer etmez. Bu, tanısal olarak yararlıdır çünkü IgM nin mevcut olması, spesifik bir patojenin neden olduğu devam etmekte olan bir enfeksiyonu gösterir. Yenidoğanda anneden geçmiş olan IgG'den ziyade spesifik bir patojene karşı oluşmuş IgM'nin belirlenmesi bir intrauterin enfeksiyonun ya da bir yenidoğan enfeksiyonunun göstergesidir.

IgD, sıklıkla B lenfositlerinin hücre membranı üzerinde bulunur. B hücrelerinin farklılaşmasının başlamasında bir antijen reseptörü olarak işlev görür.

IgE, enflamasyon, alerjik yanıtlar ve parazitik enfeksiyonlarla mücadele ile ilişkilidir. Mast hücrelerine ve bazofillere bağlanır. Antijenin mast hücrelerine veya IgE'nin bazofille bağlanması, bu hücreleri histamin ile birlikte enflamasyon ve alerjilerde önemli olan diğer araçları açığa çıkarmaları için tetikler.

## T Lenfositler

T lenfositler, viral enfeksiyonların kontrolünde, yabancı doku greftlerinin reddinde ve gecikmiş hipersensitivitede diğer T hücrelerinin ve B hücrelerinin aktivasyonunda



Şekil 7. Bir IgG molekülünün şematik modeli.

görev alırlar. Bu immün yanıtların hepsine birden hücrel veya hücrel immünite adı verilir.<sup>[6]</sup> T lenfositleri kemik iliği kök hücrelerinden gelişir, ancak B hücrelerinin tersine, pre-T hücreleri olgunlaşmak üzere timusa göç ederler. Burada, immatür T lenfositleri, T hücre reseptörünü (*T Cell Receptor*, TCR) kazanırlar. Antijene yönelik TCR spesifik olarak antijen sunan hücrelerin ve hedef hücrelerin yüzeyindeki antijen-peptit-MHC komplekslerine bağlanarak T hücreleri arasındaki farklı antijen spesifitesini oluştururlar. Timusta olgunlaşan T hücreleri periferel lenfoid dokulara göç eder ve, antijen ile karşılaşmaları halinde, çoğalırlar ve hafıza T hücreleri ve çeşitli efektör hücreleri şeklinde farklılaşırlar.

CD4<sup>+</sup> T<sub>H</sub> hücreleri, immün sistemin temel yapıtaşlarından birisidir. TH hücreleri, aktivasyonlarını takiben, immün sistemin neredeyse tüm diğer hücrelerinin fonksiyonunu etkileyen sitokinleri salgılamaya başlarlar.<sup>[13]</sup> Bu sitokinler B hücrelerini, T<sub>C</sub> hücrelerini, doğal öldürücü hücreleri, makrofajları ve diğer immün hücrelerini aktive ve regüle ederler.<sup>[14]</sup> TH hücrelerinin farklı alt popülasyonları (örn., T<sub>H1</sub> ve T<sub>H2</sub>) belirlenmiş ve farklı sitokin paternleri salgıladıkları gösterilmiştir.

CD8<sup>+</sup> T<sub>C</sub> hücreleri, virüsle enfekte olmuş veya kanser nedeniyle değişime uğramış vücut hücreleri ile aktive olurlar (Şekil 8). CD8<sup>+</sup> T hücreleri hedef hücreleri sitolitik enzimler, toksik sitokinler ve por-oluşturan moleküller (örn., perforinler) salgılayarak veya hedef hücrede programlanmış hücre ölümlerini (apoptoz) tetikleyerek yok ederler.

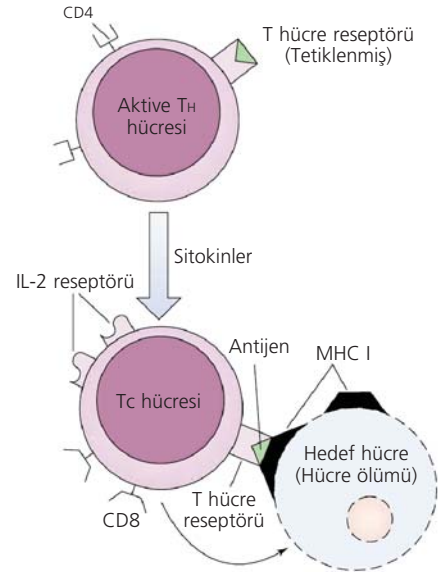
## Doğal Öldürücü Hücreler

Doğal öldürücü (*Natural Killer*, NK) hücreler fonksiyon, genotip ve fenotip bakımından T hücrelerinden, B hücrelerinden ve monosit-makrofajlardan bağımsız lenfositlerdir. NK hücresi tümör hücresini, virüsle enfekte olmuş hücreleri öldürebilen bir non-spesifik efektör hücredir.<sup>[9]</sup> Bu hücelere doğal öldürücü hücreler denir çünkü T sitotoksik hücrelerin aksine, aktive edilmeden önce spesifik bir antijeni tanımaya ihtiyaçları yoktur. NK hücreler, sitotoksik olmak için aktive edilmeye ihtiyaç duyan CD8<sup>+</sup> TC hücrelerinin tersine, yabancı hücreleri öldürmeye otomatik olarak programlanmışlardır.<sup>[15]</sup>

NK hücrelerinin sitotoksitesinin mekanizması, por oluşturan proteinlerin, enzimlerin ve toksik sitokinlerin üretimine dayalı olması bakımından T hücre toksitesinin mekanizmasına benzemektedir. NK hücresinin aktivitesi, in vitro ortamda interlökin-2 (IL-2) ile karşılaştığında artırılabilir ki bu fenomen lenfokinle aktive edilmiş öldürme aktivitesi olarak adlandırılır.<sup>[16]</sup> Bu şekilde aktive edilmiş NK hücreleri kanser tedavisinde kullanılır.

## Sitokinler ve Immün Yanıt

Sitokinler, immün yanıtın tüm evreleri boyunca üretilen düşük molekül ağırlıklı düzenleyici proteinlerdir. Sitokinler lökositlerin ve diğer hücrelerin hareketini, proliferasyonunu, ve diferansiyasyonunu düzenleyerek konağın



**Şekil 8.** Hedef hücrenin TC hücre tarafından yok edilmesi (aktive olmuş TH hücreden salınmış sitokinler hedef hücrenin Tc hücreler tarafından yok edilmesi işlemini güçlendirir).

yabancı antijenlere ya da zararlı ajanlara karşı reaksiyonlarını ayarlarlar (Tablo 3). Sitokinler, aktive olmuş TH hücreleri ve makrofajlar başta olmak üzere pek çok hücre tipi tarafından sentezlenirler. Sitokinlerin üretimi, genellikle bir

**Tablo 3.** İnsan sitokinlerinin biyolojik özelliklerinin karakteristikleri.

İnterlökin-1 ( $\alpha$ , $\beta$ )	Durağan T hücrelerini aktive eder; ateşi, uykuyu, adrenokortikotropik hormon salınımını, ve sistemik akut faz yanıtını indükler; kollajen ve kollajenaz sentezini stimüle eder; endotel ve makrofaj hücrelerini aktive eder; enflamasyon ve enfeksiyon non-spesifik direncine aracılık eder.
İnterlökin-2	Aktive edilmiş T hücreleri için büyüme faktörüdür; diğer sitokinlerin sentezini indükler; sitotoksik lenfositleri aktive eder.
İnterlökin-3	Pluripotent kemik iliği kök hücrelerinin büyümesini destekler; mast hücreleri için büyüme faktörüdür.
İnterlökin-4	Aktive edilmiş B hücreleri; durağan T hücreleri ve mast hücreleri için büyüme faktörüdür; B hücreleri üzerinde MHC I antijen ekspresyonunu indükler; makrofaj aktivasyonunda rol alır.
İnterlökin-5	B hücreleri için büyüme faktörüdür ve diferansiyasyonlarında görev alır; eozinofillerin diferansiyasyonunu geliştirir; antikor üretimini geliştirir (IgA).
İnterlökin-6	B hücreleri tarafından immünoglobülin üretiminde kofaktördür; akut faz proteinleri üretmeleri için hepatositleri stimüle eder.
İnterlökin-7	B hücrelerini, timositleri, miyeloid prekürsörleri ve megakaryositleri stimüle eder.
İnterlökin-8	Nötrofilleri ve T lenfositleri kimyasal olarak kendine çeker; nötrofil infiltrasyonunu regüle eder.
İnterlökin-10	TH hücreleri tarafından üretilen sitokini baskılar; antijen prezentasyonunu inhibe eder.
İnterlökin-12	TC, NK, ve makrofaj aktivasyonunu artırır; IL-10'un antagonistidir.
İnterferon- $\gamma$	MHC I, II, ve çeşitli hücreler üzerindeki diğer yüzey antijenlerini indükler; makrofajları ve endotel hücrelerini aktive eder; diğer sitokin aktivitelerini artırır veya inhibe eder; NK hücre aktivitesini artırır; antiviral aktiviteyi gerçekleştirirler.
İnterferon ( $\alpha$ ve $\beta$ )	Antiviral aktivite gerçekleştirir; grup I antijen ekspresyonunu indükler; NK hücre aktivitesini güçlendirir; ateşi indükleyici etki gösterir.
Tümör nekroz faktör $\alpha$	Bazı tümör hücreleri için sitotoksini yönlendirir; ateş, uyku, ve diğer akut faz yanıtını indükler; diğer sitokinlerin, kollajen, ve kollajenaz sentezini stimüle eder; endotel ve makrofaj hücrelerini aktive eder; enflamasyon, katabolik prosesler ve septik şoka aracılık eder.
Koloni uyarıcı faktör	Nötrofilik, eozinofilik, ve makrofaj kemik iliği kolonileri destekler; ergin granülositleri aktive eder.



sitokinin, ardışık diğer sitokinlerin veya reseptörlerinin üretimini etkilemesi şeklindeki bir tepkime zinciri içinde meydana gelir. Bu geri besleme paterni, sitokin sentezinin ve dolayısı ile de immün yanıtın uygun kontrolünü sağlar. Aşırı sitokin üretiminin septik şok, gıda zehirlenmesi ve kimi kanser tiplerinde olduğu gibi ciddi yan etkileri olabilir.

Sitokinler yanıtlarını hedef hücrelerdeki spesifik reseptörlerine bağlanarak meydana getirirler. Bir grup sitokin fagositleri çekip onları aktive ederek ve ateş ve akut-faz yanıtı oluşturarak enflamasyona aracılık ederken diğerleri beyaz ve kırmızı kürelerin hematopoezine yönelik olgunlaşma faktörleri olarak işlev görürler. İnterlökin sitokinlerin çoğu T hücreleri, B hücreleri, makrofajlar ve diğer immün hücreleri arasında hücre iletişim molekülleri olarak işlev görürler. Rekombinan sitokinlerin mevcudiyeti, immün yanıtın stimülasyonu veya inhibisyonunun istendiği bazı klinik tedaviler için imkân sağlar.

### İnterlökin 1 ve 2

IL-1'in başlıca fonksiyonu enflamatuvar yanıt için aracıdır. IL-1, bir akut faz yanıtının üretimini stimüle edebilir, nötrofilleri mobilize edebilir, ateş meydana getirebilir ve vasküler epiteli aktive edebilir. IL-1 aynı zamanda CD4<sup>+</sup> T<sub>H</sub> hücrelerinin aktivasyonunda, B hücrelerinin gelişme ve farklılaşmasında öncü sinyal olarak işlev görür. Keratinositler, Langerhans hücreleri, normal B hücreleri, kültüre edilmiş T hücreleri, fibroblastlar, nötrofiller ve düz kas hücreleri tarafından da üretilmelerine rağmen, IL-1 in başlıca kaynağı makrofajlardır.

IL-2, daha önceleri T hücre büyüme faktörü olarak adlandırılmış olsa da, T<sub>H</sub>, T<sub>C</sub>, B, ve NK hücrelerinin çoğalması ve fonksiyonu için gerekli olduğu ortaya konmuştur. IL-2, aktive edilmiş T hücrelerinde bulunan spesifik membran reseptörlerine bağlanarak T lenfositler ile etkileşir. T hücre çoğalmasının idamesi IL-2 ve IL-2 reseptörlerinin mevcudiyetine bağlıdır: eğer bunlardan biri yoksa hücre çoğalması durur ve hücre ölür. Bu sitokin antijen varlığında immün yanıtın en üst düzeye yükselmesini sağlar. Kalp, böbrek ve karaciğer transplantlarının reddini önlemek için kullanılan sikloporin ve takrolimus gibi ilaçlar, esas olarak IL-2'nin sentezini inhibe ederek işlev görürler.

### İnterferonlar

İnterferon (IFN) ailesi, hücreleri virüsler, riketsialar, malarya parazitleri ve diğer organizmalar gibi hücre içi parazitlerin istilasından koruyan bir sitokin grubudur. Bakteriyel toksinler, kompleks polisakaridler ve diğer bazı kimyasal maddeler IFN üretimini indükleyebilir. IFN üreti-

mini indükleyen her madde antijenik değildir. Üç tür IFN vardır: Lökositler tarafından üretilen IFN- $\alpha$ ; fibroblastlar tarafından üretilen IFN- $\beta$  ve T ve NK hücreleri tarafından üretilen IFN- $\gamma$ . İnterferonların etkileri patojene özgü olmayıp farklı türde virüslere ve hücre içi parazitlere karşı etkilidirler. İmmün reaksiyon esnasında üretilen IFN primer olarak IFN- $\gamma$ 'dır. IFN- $\gamma$ , makrofajları aktive etmek, sitotoksik lenfositleri üretmek ve NK hücre aktivitesini arttırmak üzere fonksiyon görürler.

### Tümör Nekroz Faktörü

IL-1 gibi, TNF- $\alpha$  da çoklu immünolojik ve enflamatuvar etkileri olan bir sitokindir. TNF, aktive edilmiş makrofajlar ve T hücreleri gibi aktive edilmiş diğer hücreler tarafından üretilir. Enflamatuvar yanıtta önemli bir aracı olarak davranması ve ateş yanıtını dolaylı yoldan etkilemesinin yanında, TNF T hücreleri için bir ko-stimülatör olarak fonksiyon görebilir. Bu sitokin özellikle IL-1, IL-6 ve IL-8 için güçlü bir stimülatördür.<sup>[17]</sup>

### Hematopoetik Koloni Uyarıcı Faktörler

Koloni uyarıcı faktörler, çok sayıda trombosit, eritrosit, nötrofil, monosit, eozinofil ve bazofil üretmek için, kemik iliğinde pluripotent kök hücreleri ve progenitör veya prekürsör hücreleri uyaran sitokinlerdir ve üzerine etki ettikleri hedef hücre tipine göre adlandırılırlar. GM-CSF granulosit-monosit progenitör hücreler üzerinde etki ederek monositleri, nötrofilleri ve dentritik hücreleri uyarır; G-CSF daha spesifik olarak nötrofil üretimini teşvik eder; M-CSF ise spesifik olarak mononükleer fagosit progenitörü yönlendirir. IL-1, IL-2; IL3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7 ve IL-11 gibi diğer sitokinler de hematopoezi uyabilirler.

### İmmün Yanıtın Mekanizması

İmmün yanıt, immün sistemin komponentleri ile enfeksiyöz ajanların ve diğer patojenlerin antijenleri arasında kompleks bir dizi etkileşimden oluşur. Aktif ve pasif immüniteden meydana gelir; humoral ve hücreli immün mekanizmaları kapsar. Kompleman sistem humoral immün yanıt ile enflamatuvar yanıtı ve patojenin fagositoz ve lizisini birbirine bağlar.

### Aktif ve Pasif İmmünite

Aktif veya edinilmiş immünite bir spesifik antijen ile karşılaşma veya antijene karşı koruyucu antikorların transferi yoluyla gerçekleşir. Bağışıklama yolu ile ya da hastalığın kendisi geçirilerek kazanılır. Bir kez geliştiğinde uzun süre devam eder ancak patojenin ortadan kaldırılabilmesi-

ne katkıda bulunmaya yetecek ölçüde gelişebilmesi için ilk karşılaşmayı takiben birkaç gün ile birkaç hafta arasında değişen bir süre gerektirir. Bununla birlikte, aynı ajanla daha sonra tekrar karşılaşma söz konusu olduğunda, hafıza B ve T lenfositlerinin varlığı sayesinde immün sistem genellikle saatler içerisinde reaksiyona geçebilir.

Pasif immünite, bir kaynaktan diğer kaynağa transfer edilen immünitedir. Bir bebek pasif bağışıklığı rahim içinde annesinden antikorların geçişi ve anne sütü aracılığı ile kazanır. Normal olarak, annenin antikorları tarafından sağlanan koruma sayesinde yaşamın ilk 3 ila 6 ayı boyunca az sayıda enfeksiyon hastalığına yakalanılır. Pasif immünite ayrıca başka insanlar veya hayvanlar tarafından üretilen antikorların transferi yoluyla da yapay bir biçimde sağlanabilir. Spesifik bir hastalığa yönelik yüksek antikor konsantrasyonuna sahip hiperimmün serum veya pek çok bulaşıcı ajana karşı bir antikor havuzu içeren immün serum veya gamaglobulin enjeksiyonu ile enfeksiyon hastalığına karşı bir miktar koruma sağlanabilir. Pasif immünite haftalar veya aylar ile ifade edilen kısa süreli bir koruma sağlar.

### Humoral ve Hücrel İmmünite

Humoral veya antikor aracılı immünite kanda ve vücut sıvılarında antikorların varlığına bağlıdır. Antijenin antikor ile kombinasyonu birçok yanıt ortaya çıkartır. Bunlar, antijen-antikor komplekslerinin presipitasyonu, hücrelerin aglütinasyonu veya kümeleşmesi, bakteriyel toksinlerin veya virüslerin nötralizasyonu, patojenlerin veya hücrelerin lizisi ve yok edilmesi, antijenlerin immün hücrelere tutunması, kompleman aktivasyonu ve fagositozun kolaylaştırılması gibi bazı efektör yanıtlardır.

Humoral immünitenin gelişmesi sırasında iki tip yanıt ortaya çıkar: primer ve sekonder yanıt. Primer immün yanıt antijen vücuda ilk girdiğinde ortaya çıkar. Bu yanıt esnasında, antikor serumda saptanmadan önce bir latent periyod vardır. Bu latent dönem esnasında, proliferasyon olmaları ve antikor salgılayan plazma hücrelerine farklılaşmaları için B hücreleri aktive edilir. Pek çok enfeksiyon hastalığında iyileşme, antikor konsantrasyonunun pik yaptığı primer yanıt esnasında ortaya çıkar. İkincil veya hafıza yanıt antijen ile ikinci karşılaşma veya takip eden karşılaşmalarda ortaya çıkar. Sekonder yanıt esnasında, antikordaki artış daha kısa zamanda meydana gelir ve hafıza hücrelerinin zaten mevcut olması nedeniyle yüksek bir düzeye ulaşır. Tetanos gibi bazı enfeksiyon hastalıkları için verilmiş olan immünizasyon, ikincil veya hafıza yanıtından faydalanır.

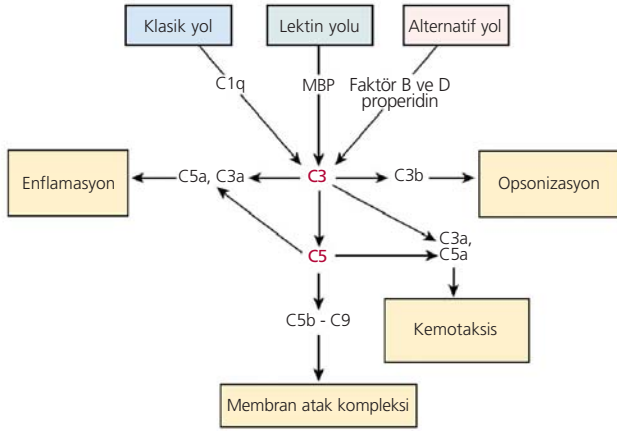
Hücrel immünite virüslere, hücre içi bakterilere ve kanser hücrelerine karşı koruma sağlar.<sup>[18]</sup> Hücrel immü-

nitede, T lenfositlerin ve makrofajların etkisi hâkimdir. En saldırgan fagosit olan makrofaj, T hücresi sitokinleri, özellikle de IFN- $\gamma$  ile karşılaştıktan sonra aktive olur. Humoral immüniteye benzer şekilde, hücrel immünitenin de ilk evreleri, antijen peptit-sınıf II MHC kompleksini T<sub>H</sub> hücresine sunan antijen sunan hücre tarafından yönetilir. Antijen-MHC kompleksinin TCR ile tanınmasından ve IL-1 ile hazırlanmasından sonra, T<sub>H</sub> hücreleri aktive olur. Aktive olmuş T<sub>H</sub> hücreleri daha sonra IL-2 ve IL-2 reseptörü sentezler. Bu moleküller T<sub>H</sub> hücresi klonlarının çoğalmasını yönetir ki bu durum yanıtın güçlenmesini sağlar. T<sub>H</sub> hücrelerinin daha ileri farklılaşması daha fazla sitokin üretimine yol açar ki bu durum T<sub>H</sub> hücrelerinin ve makrofajın aktivitesini güçlendirir. Hücrel immün yanıt genellikle T<sub>C</sub> hücrelerinin sitotoksik aktivitesi ve makrofajların güçlü yutma ve öldürmesi aracılığı ile meydana gelir.

### Kompleman Sistemi

Kompleman sistemi humoral immün yanıtın başlıca aracısı olup vücudun enflamasyona karşı yanıt üretebilmesini, yabancı hücreleri parçalayabilmesini ve fagositozu arttırmasını sağlar.<sup>[19]</sup> Kompleman sistemi, dolaşımda fonksiyonel olarak inaktif prekürsörler halinde bulunan bir protein grubundan oluşur. Mikroorganizmaların tanınması için kompleman sisteminin aktivasyonu ile sonuçlanan paralel ama bağımsız üç mekanizma bulunmaktadır; klasik, alternatif ve lektin bağlantılı yollar. Sonuçta, kompleman proteini fragmanlarının bir kısmı, patojen yüzeyinde birikir ve fagositik hücrelerce daha iyi tanınması için patojeni etiketler. Doku sıvılarına salınan diğer kompleman fragmanları ise enflamatuar yanıtın stimülasyonunu arttırır.<sup>[20]</sup>

Kompleman sisteminin klasik yoldan aktivasyonu, mikropların yüzeyindeki antijene bağlanmış antikorlar tarafından veya çözünür immün kompleksler aracılığı ile başlatılır. Alternatif yol ve lektin yolu antikor kullanmazlar ve doğuştan gelen immün sistemin parçasıdır. Kompleman sisteminin alternatif yoldan aktivasyonu, bakteri yüzeyinin karakteristiği olan bazı polisakkarid moleküllerinin etkileşimi ile başlatılır. Lektin aracılı yol ise mannoz-bağlayıcı proteinin bakterilerin ve mayaların yüzeyinde yaygın olarak bulunan mannoz içeren moleküllere bağlanması ile başlar. Üç yolağın aktivasyonu da C3 ve onu takip eden kompleman proteinleri üzerinde benzer etkiler yaratır. Klasik yol, IgG veya IgM gibi kompleman-bağlayıcı antikorlar antijene bağlandığında tetiklenir. Alternatif yol ve lektin yolu mikrobiyal yüzey molekülleri tarafından aktive edilirler. Alternatif yol aktivasyon için B, D protein faktörlerini ve properidin



Şekil 9. Kompleman sisteminin aktivasyonu.

kullanır, oysa lektin yolu mannoz-bağlayıcı protein (MBP) ve aksesuar proteinler kullanır. Kompleman sistemin aktivasyonunun mekanizması ne olursa olsun ortaya çıkan etkiler, farklı hücre çeşitlerinin lizisinden inflamatuvar sürece doğrudan aracılığa kadar değişen bir yelpazede bulunur.<sup>[21]</sup>

Kompleman sisteminin aktivasyonu opsonizasyon, kemotaksis ve anafaksi ile sonuçlanabilir (Şekil 9). Kompleman aktivasyonunun başlıca biyolojik fonksiyonu olan opsonizasyon, antijen-antikor komplekslerinin makrofajlar tarafından daha verimli bir biçimde temizlenmesi için üzerlerinin kompleman proteinlerince işaretlenmesi anlamına gelir. Kemotaktik kompleman ürünleri (C3a ve C5a) lökosit akışını tetikleyebilir. Bu beyaz küreler kompleman aktivasyon bölgesinde C3b ve C4b moleküllerinin spesifik bölgelerine bağlanmak suretiyle sabit olarak kalırlar. Anafolatoksinler (C3a ve C5a) bazofillerin ve mast hücrelerinin aktivasyonuna, dolayısıyla düz kas kasılması ve aynı zamanda vasküler permeabilite artışına yol açan inflamatuvar hücrelerin salınmasına yol açar.

### İmmün Yanıtın Düzenlenmesi

Self-regülasyon immün sistemin temel özelliğidir. Yetersiz bir immün yanıt immün yetmezliğe yol açabilir; bununla birlikte uygun olmayan veya aşırı yanıt alerjik reaksiyonlardan otoimmün hastalıklara kadar pek çok duruma yol açabilir.<sup>[8]</sup> Bu regülasyon pek anlaşılmamıştır ve antijen, antikor, sitokin, düzenleyici T hücreleri ve nöroendokrin sistem dâhil, immün yanıtın tüm safhalarını kapsar.

Antijen ile her karşılaşmada immün sistemin, aktive edilecek immün sistem kısmını ve immün yanıtın boyutu ve süresini belirlemesi gerekir. Bir antijen ile karşılaştıktan

sonra, o antijene karşı kısa bir gecikmenin ardından immün yanıt gelişir, daha sonra bu yanıt pik yapar ve daha sonra azalır. Normal immün yanıtlar kendi kendini sınırlayıcı niteliktedir çünkü yanıt antijeni elimine eder ve yanıtın sitokinler ve antikorlar gibi ürünleri kısa ya da sınırlı yaşam süresine sahiptir ve antijen tanıldıktan sonra sadece kısa bir süre için salınırlar.

İmmün self regülasyonun bir başka yönü immün yanıtların tolerans aracı inhibitörüdür. Tolerans terimi immün sistemin yabancı ajanlara karşı immünite üretirken self antijenlere karşı tepkisiz olma yeteneğini tanımlamak için kullanılır ve bireyi zararlı otoimmün reaksiyonlara karşı korur. Tolerans, maternal-fetal dokulara karşı da gelişir ve otoimmün reaksiyon gelişmesini önler.

**Çıkar Çakışması / Conflict of Interest:** Çıkar çakışması bulunmadığı belirtilmiştir.

### Kaynaklar

1. Chinen J, Finkelman F, Shearer WT. Advances in basic and clinical immunology. J Allergy Clin Immunol 2006;118:489-95.
2. Paul WE. Fundamental Immunology. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins; 2003.
3. Porth CM. Essentials of Pathophysiology: Concepts of Altered Health States. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins; 2004. p. 134-149.
4. Litman G, Cannon J, Dishaw L. Reconstructing immune phylogeny: new perspectives. Nat Rev Immunol 2005;5:866-79.
5. Fair W, Couch J, Wehner N. Prostatic antibacterial factor. Identity and significance. Urology 1976;7:169-77.
6. Agerberth B, Gudmundsson G. Host antimicrobial defence peptides in human disease. Curr Top Microbiol Immunol 2006;306: 67-90.
7. Abbas AK, Lichtman AH. Temel immunoloji, immün sistemin işlev ve bozuklukları. Editörler: Y. Camcıoğlu, G. Deniz. İstanbul: Medikal Yayıncılık; 2007.
8. Bachmann MF, Kopf M. Balancing protective immunity and immunopathology. Curr Opin Immunol 2002;14:413.
9. Baker CJ, Edwards MS. Group B streptococcal infections. In: Remington JS, Klein JO, editors. Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant. 4th ed. Philadelphia: Saunders; 1995. p. 980-1064.
10. Remington JS, Klein JO, eds. Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders; 1995. p. 140-267.
11. Zen K, Parkos C. Leukocyte-epithelial interactions. Curr Opin Cell Biol 2003;15:557-64.
12. Guernonprez P, Valladeau J, Zitvogel L, Théry C, Amigorena S. Antigen presentation and T cell stimulation by dendritic cells. Annu Rev Immunol 2002;20:621-67.
13. Abbas A, Murphy K, Sher A. Functional diversity of helper T lymphocytes. Nature 1996;383:787-93.

14. McHeyzer-Williams L, Malherbe L, McHeyzer-Williams M. Helper T cell-regulated B cell immunity. *Curr Top Microbiol Immunol* 2006;311:59-83.
15. Vosshenrich CAJ, Samson-Villeger SI, Di Santo JP. Distinguish features of developing natural killer cells. *Current Opinion in Immunology* 2005;17:151-8.
16. Papamichail M, Perez SA, Gritzapis AD, Baxevanis CN. Natural killer lymphocytes: biology, development, and function. *Cancer Immunol Immunother* 2004;53:176-86.
17. Vassali P. The pathophysiology of tumor necrosis factors. *Ann Rev Immunol* 1992;10:411-52.
18. Locksley RM, Wilson CB. The cellular immune system and its role in host defense. In: Mandell GL, Douglas RG Jr, editors. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 4th ed. New York: Churchill Livingstone; 1995. p. 102-49.
19. Rus H, Cudrici C, Niculescu F. The role of the complement system in innate immunity. *Immunol Res* 2005;33:103-12.
20. Liszewski MK, Farries TC, Lublin DM, Rooney IA, Atkinson JP. Control of the complement system. *Adv Immunol* 1996;61:201-83.
21. Sim R, Tsiftoglou S. Proteases of the complement system. *Biochem Soc Trans* 2004;32:21-7.

Bu açık erişim makalenin, ticari kullanım amacı ve içerik değişikliği dışında kalan çoğaltma, dağıtma vb. tüm kullanım hakları, bilinen standartlarda kaynak olarak gösterilmesi koşuluyla Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs 3.0 Unported (CC BY-NC-ND3.0) Lisansı aracılığıyla (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/>) bedelsiz kullanıma sunulmuştur.

*Makalenin atf künyesi:* Songu M, Katılmış H. Enfeksiyondan korunma ve immün sistem. *J Med Updates* 2012;2(1):31-42.